



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VARICELA EN PACIENTES
INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL
PERIODO 2006 A 2017”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. KAREN ALEJANDRA LINARES LÓPEZ

TUTOR:

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
DR. SALIM KURI AYALA



CIUDAD DE MEXICO.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VARICELA EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO 2006-2017"



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA

TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



FÍS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO



DR. SALIM KURI AYALA
ASESORES METODOLÓGICOS

ÍNDICE

ANTECEDENTES	03
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA	25

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La varicela es una infección contagiosa causada por virus Herpes zoster. El virus herpes zoster es un alphaherpesvirus neurotrópico de doble cadena de ADN miembro de la familia *Herpesviridae*, de 150 a 200 nm de diámetro, y con una cubierta (cápside) de forma icosaédrica. Es poco resistente al medio externo, se inactiva con la luz solar y ultravioleta a una temperatura ambiente de 60 °C durante 30 min¹. Los seres humanos somos los únicos hospederos de este virus. La infección primaria resulta en varicela. El periodo de incubación en promedio es 14 a 16 días, aunque el intervalo puede ir de 7 a 23 días, en donde se replica en amígdalas y tejido linfoide de 4 a 6 días, en donde las células T infectadas pueden transportar el virus al torrente sanguíneo y la piel². El virus herpes zoster es capaz de persistir en el cuerpo posterior a la primo-infección, quedando latente en el ganglio sensorial. La reactivación de este virus causa herpes zoster, en donde el virus alcanza la piel por transporte axonal anterógrado para producir los síntomas característicos que son dolor y dermatosis que involucran de uno a tres dermatomas. La vacuna contra varicela brinda una protección contra el 85% de los casos de varicela³. Diversos estudios observacionales y revisiones sistemáticas refieren que la vacuna contra virus herpes zoster previene el 80% de los casos de infección por varicela en general y previene en un 95-98% las infecciones moderadas o severas⁴. La introducción de la vacuna en la población pediátrica de Estado Unidos redujo la incidencia entre el periodo 2000-2010 en un 79%⁵.

EPIDEMIOLOGÍA

Se reporta varicela es frecuente de 1 a 9 años, es de menor prevalencia es la edad adulta. En climas templados más del 90% de personas se infecta antes de la adolescencia, con una incidencia de 13 a 16 casos por cada 1000 al año. En clima tropical, la infección por VZV ocurre más tarde y los adultos son más susceptibles que los niños. Se reporta de forma general, varicela tiene un pico de incidencia en invierno tardío y primavera, esto reportado en un estudio realizado en Estados Unidos⁶.

En Estados Unidos, antes de que se introdujera la inmunización para VZV, la base de datos nacional mostró una seroprevalencia del 95% en menores de 20 años, lo que generaba aproximadamente 4 millones de casos al año, 11.000 hospitalizaciones y 100 muertes. El 66% de los casos de varicela se produce en menores de 10 años, enfermándose con mayor frecuencia los niños de cinco a nueve años de edad, representando el 50% del total⁷.

La epidemiología cambió radicalmente posterior a la introducción de la vacuna, 1995, durante el año 2005-2006 se reportó una incidencia de 25.4 por cada 100,000 personas mientras que durante el periodo 2013 a 2015 se reporta 3.9 por cada 100,000 habitantes⁸.

La epidemiología en México es diferente, ya que no contamos con la vacuna contra varicela en el esquema nacional de vacunación. En un estudio reciente llevado a cabo en México, se reporta un promedio anual de número de casos de 296, 733 ± 51,371, se registraron ligeramente un mayor número de casos en el sexo masculino. En cuanto a la distribución por grupos, el grupo más afectado fue el menor a 9 años (57%); seguidos de los niños de 10 a 14 años con el 12.4% y los adolescentes (14 a 19 años) con un 6.5%. Se reporta un mayor número de casos entre los meses marzo a mayo, que coincide con la literatura, en la cual se reporta mayor incidencia en primavera. También se reporta dentro del comportamiento de la varicela en México, presenta una tendencia epidémica cíclica que ocurre cada 3 a 4 años, que coincide con periodicidad en otros lugares del mundo en donde se reporta de 2 a 5 años. También se encontró reportado con respecto al herpes zoster en México, el grupo de edad más afectado son los mayores de 45 años predominando los de más de 65, esta enfermedad es más frecuente en las mujeres con una relación de 1.3:1 como se reporta en otros países de América Latina como Brasil según lo descrito por Vázquez Rivera y cols.

Se considera como un grupo de alto riesgo a los pacientes inmunodeprimidos, principalmente a los que presentan alteración en la inmunidad celular, ya que en ellos se reportan frecuentes morbilidades y tasas de mortalidad mayores comparados con los pacientes previamente sanos. Mientras solo el 0.1% de las infecciones de varicela se presentan en inmunocomprometidos, este grupo tiene el 25% de las muertes relacionadas a varicela⁹.

FISIOPATOLOGÍA

La transmisión del virus ocurre mediante gotas en aerosol de secreciones nasofaríngeas de un individuo infectado, o por contacto directo con líquido vesicular de las lesiones⁹. En estudios recientes se ha reportado que el contenido de las vesículas epidérmicas características de las lesiones, es altamente contagioso y se encuentran llenas de virus, las partículas se diseminan al ambiente, de forma que se esparcen en el aire, y de esta forma llegan a la mucosa respiratoria¹⁰.

Nicole Hunt confirma con reacción de polimerasa en cadena (PCR) datos compatibles con la epidemiología, en que el inicio de la transmisión se produce desde 24 a 48 horas antes de la aparición de las lesiones cutáneas. El VVZ es altamente contagioso, con una tasa de ataque secundario del 85% en individuos susceptibles con pacientes infectados en la

misma casa. Frente a exposiciones menos prolongadas, como en aulas de clases, la tasa de ataque es entre un 10 a un 35%. La transmisión ocurre en hospederos susceptibles a través de contacto directo con el contenido de las vesículas de las lesiones cutáneas o, a diferencia de otros virus herpes, por contacto de gotitas de aerosol de secreción nasofaríngea de un individuo infectado. Las lesiones en la orofaringe son comunes y facilitan el contagio vía respiratoria¹¹.

Una vez llegando a la mucosa del aparato respiratorio, se presenta el periodo de incubación, en este el virus infecta linfocitos CD4 y CD8. La inmunidad innata, que involucra la producción de IFN- α , controla de forma transitoria la multiplicación en piel, posteriormente dicha respuesta es vencida resultando en lesiones cutáneas. La respuesta innata retrasa la multiplicación viral, dando tiempo para el desarrollo de la inmunidad adaptativa, la cual finalmente controla la replicación viral. El periodo relativamente largo de 2 a 3 semanas, permite a la vacuna prevenir las manifestaciones clínicas. La diseminación célula a célula, que elimina viriones en la circulación extracelular, explica porque los linfocitos CD 4 y CD8 son críticos en la respuesta del huésped, mucho más que los anticuerpos específicos¹⁰.

Posteriormente se presenta el desarrollo de la primera viremia mediada por células; el virus invade los ganglios linfáticos locales y posteriormente 96 h después invade el torrente circulatorio, provocando una viremia primaria que distribuye el virus en el bazo y otros órganos, se presenta entre los días 4 a 6. El virus se detecta 4-5 días antes del inicio de los síntomas en las células de la sangre periférica. Nueve o diez días después de la multiplicación viral, se produce una viremia secundaria de gran magnitud, que persiste mientras se desarrollan las lesiones en la piel, en esta viremia se genera diseminación del virus a células a través de células sanguíneas infectadas (mononucleares), con la resultante diseminación cutánea y erupción. La inmunidad mediada por células frente al virus se desarrolla pronto, por linfocitos y monocitos, la respuesta humoral inicial está constituida por títulos de anticuerpos IgM e IgA específica, estos pueden estar presentes cinco días después del inicio de la infección, posteriormente se elevarán los anticuerpos IgG¹².

Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios que incluyen vasculitis de vasos pequeños, y fusión de células epiteliales formando células multinucleadas, que pueden tener inclusiones intranucleares eosinófilas. A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de células degeneradas y fibrina. Esto se asocia con degeneración progresiva de las células epiteliales, aparición de espacios de líquido entre las células y aumento de las células infectadas en la base de la lesión. Por

último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se reabsorben paulatinamente. Se considera contagioso al individuo hasta que todas las lesiones están en fase de costra¹¹.

Una característica que comparten todos los virus herpes es que después de la infección primaria el virus no es eliminado por el organismo, sino que permanece latente en los ganglios de la raíz nerviosa dorsal cercanos a la médula espinal, ya que el virus se disemina desde la piel a través de los nervios sensoriales que la inervan. La inmunidad mediada por células de nuestro organismo suele retener al virus, que de este modo permanece latente, en ocasiones durante años; sin embargo cuando la inmunidad celular se deprime por alguna razón (desnutrición, envejecimiento, tratamiento inmunosupresor o infección por VIH, entre otras), el virus se reactiva y produce herpes zoster, esto ocurre en 10 a 20% de sujetos que han padecido varicela, lo cual suele presentarse sólo una vez en la vida de una persona¹².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La varicela cuenta con 4 etapas clínicas:

- Periodo de incubación
- Periodo prodrómico
- Exantema
- Costración y/o curación

Se encontró reportado que el periodo prodrómico en los niños, la mayoría de las veces es inexistente, cuando se presenta, dura de algunas horas a tres días, y se caracteriza por síntomas inespecíficos: fiebre de bajo grado, malestar, letargo, hiporexia, cefalea, disfgia leve y tos. Estas manifestaciones suelen ir a la par de la viremia secundaria antes de la aparición del exantema.

Varicela presenta periodo de pródromo, el que se produce aproximadamente en la mitad de los casos, más comúnmente en niños mayores y adultos. Este se caracteriza por fiebre, malestar general, faringitis e hiporexia. Dentro de 24 a 48 hrs, se produce un exantema vesicular y fiebre de 37,8 a 39,4°C de tres a cinco días de duración. Posteriormente aparecen vesículas de diferentes tamaños y formas, que contienen líquido claro que semeja “gotas de rocío, el cual se opaca en 24 h por la invasión de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, y se encuentran rodeadas de una aureola rosada. Durante este periodo, se rompen las vesículas con facilidad y comienzan a formarse las costras, las cuales aparecen cuando el líquido de las vesículas se reabsorbe, dejando una costra adherente y plana. Es característico de la varicela el polimorfismo lesional regional; esto se debe a que las lesiones aparecen en brotes sucesivos en relación con la viremia,

por lo cual se encuentran en distintas etapas evolutivas; el tiempo de su evolución de pápula a costra varía entre 8 y 12 h. El exantema se desarrolla en 1 a 6 días, es pruriginoso, aparece al principio en el cuero cabelludo y se disemina pronto hacia la cara y el tronco, y al final a las extremidades, con la característica distribución centrípeta del padecimiento. Por lo general, las costras suelen desprenderse una semana después de iniciado el exantema y dejan una zona rosada, deprimida y totalmente despigmentada, que puede permanecer así por varias semanas, hasta que se regeneran por completo las células epiteliales¹².

La mayoría de las lesiones son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos con intervalos de dos a cuatro días. Los niños pequeños tienden a tener un menor número de vesículas que los individuos de mayor edad. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia se vinculan con un número relativamente alto de vesículas. Generalmente al sexto día desde la aparición de las lesiones, la mayoría de estas se encuentran en etapa de costra en un individuo normal. Las costras se caen generalmente en una o dos semanas dejando un área de hipopigmentación, pudiendo dejar cicatriz si daña epitelio más profundo. En estudios se han encontrado cicatrices en el 18,7% de los niños evaluados, los que han tenido diagnóstico de varicela un año atrás. De estas, la mayoría se ubicaban en abdomen (57,6%), cara (40,8%), tórax anterior (27,2%) y espalda (35,3%). El resto se ubicada en cuello, hombros y extremidades. En el niño inmunocompetente, a los cinco días de comenzada la erupción no suelen presentarse nuevos brotes; las lesiones que surgen tardíamente durante el curso clínico de la enfermedad pueden no culminar con la formación de vesículas. El número promedio de brotes es de 3 a 5 durante el curso de la enfermedad, con un promedio de lesiones que varía en niños sanos desde apenas unas 10, hasta 2000, con cifras promedio de 200 a 300 lesiones dérmicas. No debe olvidarse que en la etapa inicial de la aparición de las lesiones puede apreciarse un enantema en el velo del paladar, denominado manchas de Forcheimer, y que la enfermedad suele afectar las mucosas de boca, conjuntiva, vagina y recto¹¹.

El periodo de contagio es mayor durante la fase vesicular, la forma más contagiosa proviene de las lesiones cutáneas, como ya se había comentado. Al llegar a la etapa pustular y de costra, la transmisión ya no ocurre. Varicela es 25 veces más severa en adultos que en niños, los adultos que presentan varicela tiene alto riesgo de desarrollar neumonía como complicación¹⁰.

Dentro de los estudios de laboratorio, los cuales no son necesarios para el diagnóstico se manifiesta linfopenia y granulocitopenia¹¹.

Los sujetos inmunodeprimidos, tanto los niños como los adultos, y en particular quienes padecen leucemia, tienen lesiones más abundantes, a menudo con una base hemorrágica, y tardan más tiempo en curar. Estos individuos también tienen más riesgo de experimentar complicaciones viscerales que aparecen en 30 a 50% de los casos y que son fatales en 15% de éstos. En un 20% de los pacientes vacunados contra el VZV, se produce infección clínica. Sin embargo, esta se presenta generalmente con clínica atenuada en comparación con los no vacunados, con menor número de lesiones, más transitorias o con exantemas maculares y/o papulares en lugar de vesiculares¹¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta infección es clínico, en la mayoría de los casos no es necesario solicitar ninguna prueba.

El diagnóstico paraclínico incluye impronta de raspado de las vesículas, con observación al microscopio de células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intranucleares. La biometría hemática en niños sanos suele mostrar una menor cuenta de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, la cual se inicia durante la etapa terminal del periodo de incubación y continúa hasta el segundo o tercer día de aparición de la erupción. Una linfocitosis absoluta se aprecia hacia el quinto día de evolución de la enfermedad, lo que coincide con la resolución de las lesiones cutáneas¹².

En niños sanos pueden apreciarse también alteraciones leves de las pruebas de la función hepática durante la fase aguda del padecimiento.

Cuando se desea corroborar el diagnóstico etiológico, ya sea para fines epidemiológicos o de duda en el diagnóstico clínico, existen diferentes métodos diagnósticos dentro de las que tenemos serológicas, como la fijación de complemento, la medición indirecta de anticuerpos fluorescentes, la neutralización, los anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana, la hemaglutinación indirecta, la hemoaglutinación inmunoaderente, la aglutinación en látex, el radio-inmunoanálisis y el análisis de inmunoabsorbencia ligado a enzima (ELISA). También existen el aislamiento del virus por cultivo celular en fibroblastos de pulmón de embrión humano o *shellvial* con suero monoclonal anti-V Z, o bien, con técnicas de biología molecular¹².

Las más sensible y específica es la reacción en cadena de polimerasa (PCR). El cultivo era la técnica “estándar de oro”, sin embargo era difícil realizarla y se tardaba en incubarse 3 a 7 días, no era altamente sensible, además de costosa, por lo que el día de hoy ha sido sustituida por amplificación de PCR, sólo se emplea con fines epidemiológicos¹⁰.

También existe el estudio citológico, en donde se puede observar el efecto citopático que tiene la infección por VZV a través del test de Tzanck. Este, se ha utilizado para realizar el diagnóstico de infecciones por herpes simple y VZV. A pesar de que es un examen simple y de bajo costo, requiere personal entrenado (operador dependiente) y ha demostrado ser poco específico y sensible, no logrando distinguir VZV de otros herpes virus¹³.

COMPLICACIONES

Las complicaciones se presentan en 5 a 10% de los casos de varicela¹². La incidencia de complicaciones en varicela difiere entre las diferentes fuentes bibliográficas. En un revisión sistemática con respecto a complicaciones neurológicas se reportan del 13.9% al 20.4%, sin embargo en otros reportes se encuentra una incidencia más baja, la literatura coincide en que la complicación más frecuente en pacientes inmunocompetentes es la sobreinfección bacteriana de las lesiones¹⁰.

Las complicaciones se pueden clasificar en cutáneas, viscerales, neurológicas y síndrome de Reye, y ocurren antes, durante o después de la erupción cutánea; son más graves en pacientes inmunodeprimidos, recién nacidos, adolescentes y adultos. Dentro de las cutáneas tenemos infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, la mayoría de ellas suelen ser superficiales, sin embargo se han reportado celulitis, varicela hemorrágica y bulosa, gangrena circunscrita, púrpura fulminante y fascitis necrosante. En las complicaciones viscerales, varicela afecta órganos internos, el más frecuente es el pulmón, neumonía, la mayor parte de los casos se resuelve en un periodo de 24 a 72 h. Los síntomas se desarrollan 5 días después. Otras complicaciones menos comunes son: meningitis aséptica con fiebre, cefalea y meningismo; mielitis transversa, convulsiones febriles, parálisis de Bell, síndromes de Guillain-Barré y de Ramsay-Hunt¹².

Se han descrito dos complicaciones neurológicas principales, la más frecuente es ataxia cerebelosa, con una incidencia de 1 en 4000 casos¹; en esta entidad los síntomas se presentan hasta 51 % dos a seis días después de la aparición del exantema. Los niños muestran irritabilidad gradual progresiva, alteraciones del habla y nistagmo junto con empeoramiento de la ataxia. La ataxia puede persistir por días o semanas, no se relaciona con mortalidad, y las secuelas persistentes son muy raras¹².

La otra complicación neurológica, que suele ser más grave es encefalitis, con una incidencia 1 en 10,000 casos¹⁰. Sus manifestaciones pueden surgir durante el periodo de incubación, pero por lo general aparecen luego que se ha manifestado el exantema, 4 a 8 días después, se presenta con cefalea, náuseas, vómito, disminución del grado de conciencia, reflejos extensores plantares positivos, rigidez de nuca, nistagmo y presentación súbita de convulsiones, la fase aguda del padecimiento suele ser breve, con

recuperación total en la mayor parte de los casos en 24 a 48 horas incluso en niños comatosos al momento de su ingreso al hospital. En los adultos es motivo de 3.3 hospitalizaciones por cada 10 000 casos, con una mortalidad en este grupo de edad cercana a 10% y con secuelas a largo plazo hasta en 15% de los sobrevivientes¹².

La incidencia más alta de complicaciones se reporta en menores de 5 años. Pacientes con inmunosupresión, VIH, postrasplantados son personas susceptibles a varicela diseminada por alteración en la inmunidad celular. Otro grupo de riesgo son las mujeres embarazadas, las cuales tiene el riesgo de presentar en el feto síndrome congénito de varicela¹⁴.

Pacientes inmunocomprometidos suelen tener más complicaciones neurológicas, al igual que pueden presentar fiebre de alto grado, neumonía, hepatitis y reinfecciones. El síndrome de varicela congénita ocurre en el 2% de los hijos de mujeres que desarrollan varicela entre la semana 8 y 26 de gestación¹⁰.

En los pacientes inmunodeprimidos se han descritos cuadros clínicos más severos y progresivos, en donde se reporta hasta 1/3 de los pacientes desarrolla complicaciones viscerales como neumonía, hepatitis y afección del sistema nervioso central¹⁵. También refiere otras complicaciones como coagulación intravascular diseminada (hemorrágica) y choque tóxico¹⁶.

Como ya se comentó el virus se queda latente en las raíces de los ganglios dorsales, si se reactiva se presenta una entidad llamada herpes zoster, esta también tiene sus complicaciones: neuralgia post-herpética, vasculopatía, mielopatía, necrosis retiniana, cerebelitis, entre otras⁶.

TRATAMIENTO

Por muchos años en pacientes inmunocompetentes las infecciones por VVZ fueron tratadas de forma sintomática, con antipiréticos y medicamentos para reducir el prurito. Hoy en día antivirales son comúnmente utilizados. Antivirales específicos estuvieron disponibles a mitad de los años 80`s en forma de nucleósido análogo de aciclovir, un inhibidor de DNA polimerasa y un finalizador de la cadena de DNA. Aciclovir puede ser administrado de forma oral, o intravenosa si se requieren niveles altos en sangre. Siguiendo con el desarrollo de esos medicamentos, surgió valganciclovir y famciclovir. Estos medicamentos se dan varias al día, alcanzando altos niveles en sangre.

Aciclovir intravenoso debe ser iniciado en pacientes con alto riesgo de complicaciones, como los pacientes inmunodeprimidos. Por fortuna la resistencia estos medicamentos es sumamente rara, momentos en los que se puede utilizar foscarnet. En niños sanos el tratamiento no es recomendado de manera universal, sin embargo se ha descrito que el

uso de Aciclovir vía oral en las primeras 24 hrs, reduce la duración de la fiebre y la severidad de las manifestaciones cutáneas y sistémicas⁶.

El Aciclovir es un análogo de nucleósido que se incorpora a la cadena de ADN en síntesis durante la replicación del genoma viral con lo que detiene la replicación viral.³² La dosis recomendada es 10mg/kg/dosis cada 8 horas o 1500mg/m² de superficie corporal al día por 7 a 10 días¹⁷.

PREVENCIÓN

La profilaxis contra varicela puede ofrecerse de dos maneras:

Mediante inmunización activa con vacuna de virus vivos atenuados de la cepa Oka: Se trata de una vacuna de virus atenuados, autorizada en Japón 1984 y Estados Unidos en 1995. En Estados Unidos se comenzó a aplicar con una dosis en menores de 12 años, sin embargo se encontró una ausencia de seroconversión en el 20% de los niños, por lo que la CDC sugirió dos dosis. Una sola dosis protege al 85% de los niños, y una dosis doble aumenta hasta el 98% de los niños vacunados¹⁰.

Cuando la vacuna se distribuyó, a partir de 1995, comenzó a disminuir la incidencia de la infección por varicela; se logró reducir el 85% de los casos y la severidad moderada-severa se disminuyó del 95 al 100%. Con dos dosis de la vacuna, se alcanza una inmunidad mínima por 14 años, la pérdida de la inmunidad no se ha demostrado a lo largo del tiempo⁶.

Antes de la vacuna, en Estados Unidos se reportaban 100 a 150 muertes anuales por varicela, niños previamente sanos. A pesar de 1 sola dosis, la tasa de muerte y hospitalizaciones cayó drásticamente. La vacuna se ha mostrado ampliamente segura, el 5% ha reportado rash leve transitorio, la vacuna Oka es de virus atenuados, es seguro en pacientes inmunocomprometidos, es altamente inmunogénica, más posterior a dos dosis. Se han reportado casos sumamente raros de meningitis post-vacunación¹⁰.

Edad apropiada para la aplicación, vía subcutánea¹⁸:

- En menores de 4 años: una dosis después de los 12 meses de edad
- En mayores de 4 años, adolescentes y adultos: Dos dosis separadas por al menos 28 días; o los que recibieron la primera dosis al año de edad, aplicar la segunda dosis 4 a 6 años de edad

Contraindicaciones de la vacuna¹⁹:

- Alergia /Anafilaxia a neomicina o dosis previa de la vacuna

- Embarazo
- Inmunosupresión severa: pacientes con quimioterapia, inmunodeficiencias de linfocitos T, VIH con inmunosupresión severa, pacientes con tratamiento inmunosupresor, tratamiento con esteroides por más de dos semanas o más de 2mg/k/día
- Tuberculosis activa sin tratamiento

En México no se encuentra dentro de la cartilla nacional de vacunación, por lo que muchos niños no son vacunados, sería ideal incorporar la vacuna contra varicela a la cartilla nacional; los objetivos de la inmunización en la población general están orientados hacia tres objetivos fundamentales:

- Disminuir la enfermedad en 78%
- Disminuir la mortalidad en leucémicos.
- Proteger de la varicela y sus complicaciones a todos los adultos de 30 años o mayores.

También existe la inmunización pasiva, con la administración de inmunoglobulina específica contra el virus de varicela zoster, esta debe administrarse dentro de las primeras 96 hrs post-exposición¹².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por varicela es en la actualidad un problema de salud en México, se siguen reportando un alto número de casos y alta tasa de complicaciones. Se reportan tasas de complicaciones que van de 40.7% a 83.3% así como tasas de mortalidad de 2 a 3 por 100 000 enfermos en los distintos hospitales principalmente pediátricos que se presentan, a pesar de que se cuenta con vacuna segura y eficaz para prevenir ésta enfermedad desde 1986.

Se ha demostrado en otros países la reducción de infecciones, complicaciones, hospitalizaciones y muertes por las complicaciones de varicela al introducir la vacuna dentro del esquema nacional, lo que refleja una disminución en los costos de salud que generan los días de estancia hospitalaria y tratamiento intra y extrahospitalario.

Dentro de los pacientes infectados se han identificado ya varios grupos de alto riesgo, dentro de ellos el más importante es el grupo de los pacientes inmunodeprimidos, estos pacientes presentan una alta mortalidad y morbilidad si adquieren la infección por varicela, la mayoría de estos pacientes se infectan cuando adquieren el estado de inmunosupresión por que no cuentan con la vacuna que los protege, ya que no se encuentra en el esquema nacional de vacunación en México. Por esta razón se considera

que la vacuna contra varicela debería ser aplicada de forma obligatoria a todos los pacientes en el país, ya que ha demostrado ser una forma efectiva de prevención de varicela y sus complicaciones en países como Japón y Estados Unidos.

No se cuenta con estudios de incidencia y prevalencia recientes acerca de infección por varicela en población pediátrica en México, por lo que se busca realizar un análisis con los casos que se tienen reportados en un hospital de referencia de la República Mexicana, identificando las posibles causas y consecuencias de las complicaciones de infección por varicela, ya que siendo una infección prevenible continúa siendo un problema de salud en nuestro país.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características y complicaciones de los pacientes inmunodeprimidos infectados por varicela en un hospital de tercer nivel en México durante el periodo 2010-2017.

JUSTIFICACIÓN

La infección por varicela continúa siendo una infección frecuente, esta continúa ocasionando graves complicaciones en nuestra población, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Se conoce y se ha demostrado mundialmente una forma efectiva de prevención para esta infección, que es la inmunización contra varicela, sin embargo esta vacuna no se encuentra incluida en el esquema nacional de vacunación de nuestro país.

No se conoce la epidemiología y tasas de complicaciones por varicela en México en los últimos años, con el estudio se propone conocer las características y complicaciones de dichos pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría. Estos datos se podrían hablar de todo el país, ya que es un hospital de referencia en México.

Al conocer la epidemiología, características y complicaciones de infección por varicela en niños mexicanos se podrá demostrar la alta tasa de complicaciones y muerte para una infección, hoy en día prevenible, así como se propone identificar los factores de riesgo y problemas que están generando dicha tasa morbilidad y mortalidad, para así sugerir estrategias de prevención efectivas para las mismas.

Con nuestro estudio se podrá demostrar la mayor susceptibilidad que tienen los pacientes inmunodeprimidos para las complicaciones por varicela, por lo que la vacunación obligatoria en ellos sería una medida preventiva de gran impacto.

Con los datos generados se buscará demostrar la alta tasa de morbilidad y mortalidad que genera la infección por varicela en los niños mexicanos, con lo que se demostrará la relevancia que existe en introducir estrategias efectivas de prevención en nuestro país contra esta infección.

OBJETIVO GENERAL

- Describir las complicaciones de la infección por varicela en pacientes inmunodeprimidos con la finalidad de contar con evidencia sobre la evolución de la enfermedad en un país donde la vacuna no se aplica de manera universal, en el Instituto Nacional de Pediatría durante el año 2010 al 2017

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia del tipo de complicaciones que presentan los pacientes inmunocomprometidos con varicela.
- Identificar los factores de riesgo para adquirir la infección por varicela.
- Describir el manejo brindado a los pacientes inmunocomprometidos infectados por varicela durante el periodo estudiado.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio: todos los expedientes de los pacientes inmunocomprometidos entre 0 y 18 años con infección por varicela que se hayan registrado en el Instituto Nacional de pediatría durante el periodo 2010-2017.

Criterios de inclusión:

- Se incluirán expedientes completos que cuenten con todas las variables por estudiar de pacientes inmunocomprometidos infectados por varicela durante el periodo 2010-2017.
- Expedientes de pacientes inmunocomprometidos entre 0 y 18 años de edad valorados en el Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de exclusión:

- Expedientes que no tengan alguna de las variables a estudiar
- Fuera del rango de edad

- Fuera del periodo 2010-2016
- Pacientes previamente sanos

Tabla de variables:

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal Dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Años
Días de hospitalización	Tiempo que estuvo hospitalizado por varicela	Cuantitativa Continua	Días
Fecha de nacimiento	Fecha del día en que nació	Cuantitativa Continua	Fecha
Fecha de ingreso	Fecha en que inició su hospitalización por la infección de varicela	Cuantitativa Continua	Fecha
Fecha de inicio de los síntomas	Periodo en el cual se presentaron las lesiones en piel	Cuantitativa Continua	Fecha
Contacto	Categoría correspondiente a si tuvo contacto con alguna persona infectada por	Nominal Dicotómica	1=Si 2=No

	varicela previo al inicio de los síntomas		
Fecha de contacto	Tiempo entre contacto con persona infectada por varicela y el inicio de los síntomas	Cuantitativa Continua	Fecha
Síntomas	Manifestaciones clínicas que presenta el paciente	Nominal	1=Fiebre 2=Lesiones en piel 3=Prurito 4=Dolor articular 5=Astenia 6=Cefalea
Enfermedad de base	Condición o enfermedad previo a la infección por varicela	Nominal Policotómica	1=Sano 2=Oncológico con neutropenia 3=Oncológico sin neutropenia 4=Enfermedad autoinmune 6=Inmunodeficiencia Primaria 7=Inmunodeficiencia secundaria
Inmunocomprometido	Estado de salud en el momento de la infección de varicela	Nominal Dicotómica	1=Sí 2=No
Vacunación	Aplicación de vacuna contra varicela antes de los síntomas	Nominal dicotómica	1=Sí 2=No
Tratamiento	Manejo médico que les dio los pacientes hospitalizados por varicela	Nominal	1= Aciclovir VO 2= Aciclovir IV 3= Antibióticos 4=Gammaglobulina IV 5=Gammaglobulina hiperinmune para virus de varicela

Fecha de egreso	Fecha del día en que se da de alta al paciente por infección de varicela	Cuantitativa Continua	Fecha
Complicaciones	Se considerará cada secuela	Nominal Policotómica	1=Sobreinfección bacteriana 2=Neumonía 3=Neurológicas 4=Hematológicas 5=Síndrome de Reye 6=Varicela congénita 7=Varicela neonatal
Desenlace	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de un proceso o enfermedad.	Nominal	1=Vivo/Sano 2=Finado 3=Complicaciones

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recopiló la información descrita en la tabla de variables de los expedientes de los pacientes infectados por varicela durante el periodo 2010-2017, se elaboró una base de datos en Excel y posteriormente se exportaron los datos de Excel al SPSS versión 21, se realizó un análisis descriptivo de los datos encontrados. Se utilizaron medidas de frecuencia, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación típica y varianza).

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo donde se analizaron un total de 210 expedientes de pacientes (entre 0 a los 18 años) con registro de diagnóstico clínico de infección por varicela dentro del periodo comprendido del año 2010-2017 atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, solo 94 expedientes contaban con confirmación del diagnóstico y expediente con datos completos, 42 cumplieron el criterio de inclusión de contar con algún tipo de inmunosupresión.

De los 42 pacientes analizados el 42.9% (18) fueron del sexo femenino y el 57.1 (24) masculino, con una edad media de 7.8 años, el grupo etario más afectado fue el comprendido entre de los 4-9 años con un 40.5% (**figura 1**), el 90.5% de estos pacientes provenían de un medio urbano. Un dato a destacar es que el 100% de los pacientes no contaba con el antecedente de vacunación contra varicela y de ellos sólo un 26.2% refirieron contacto documentado con otro paciente infectado siendo más frecuente en el hogar (54.5%), dos de los pacientes adquirieron la infección de forma intrahospitalaria (18.2%) (**fig. 2**).

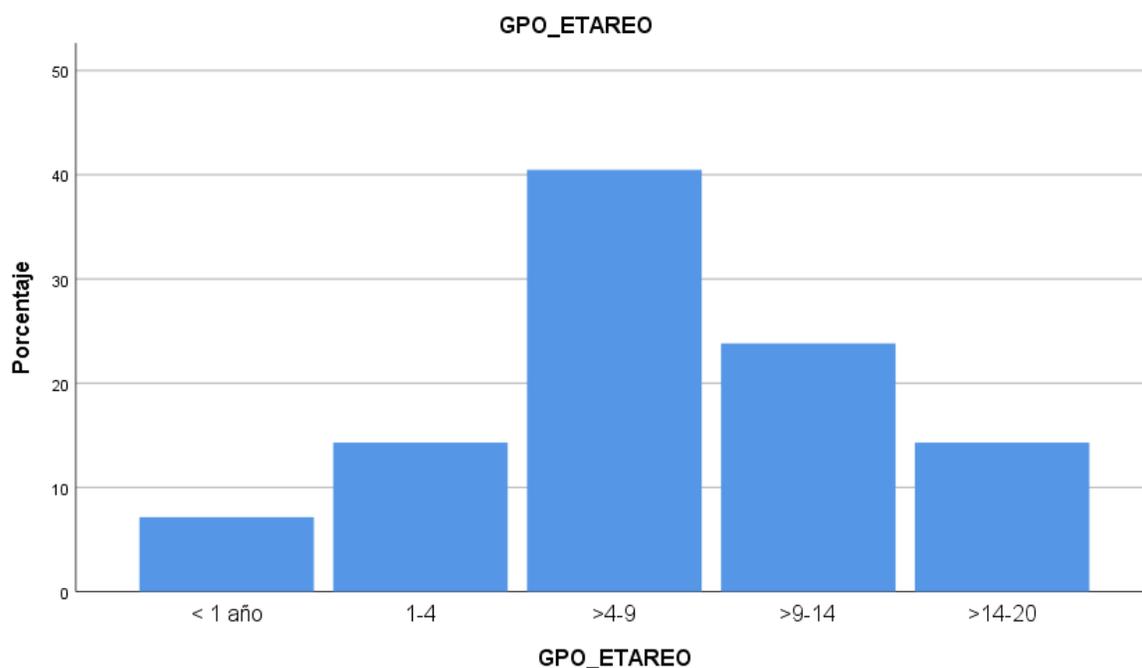


Figura 1: Distribución por grupo etáreo en pacientes inmunodeprimidos con infección por varicela

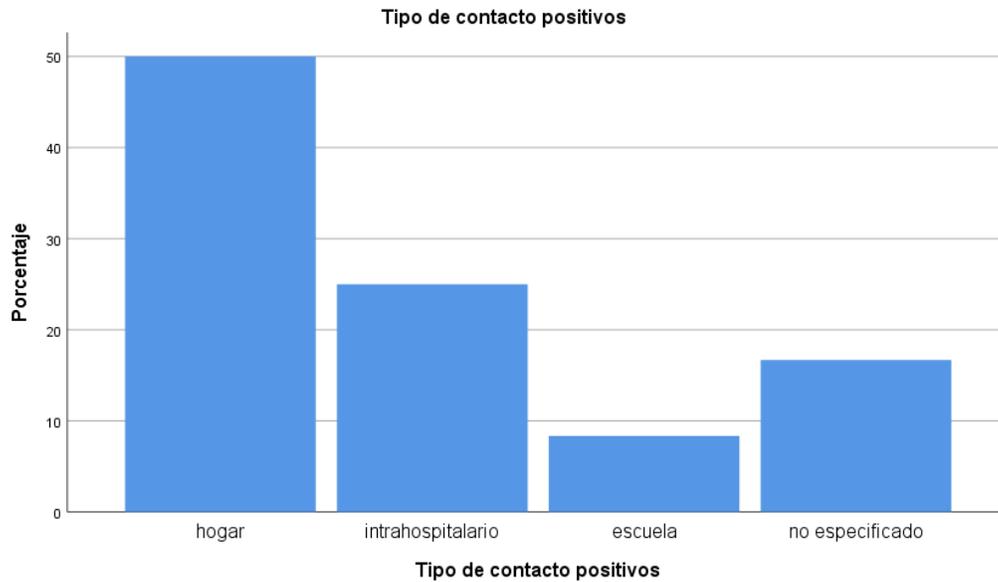
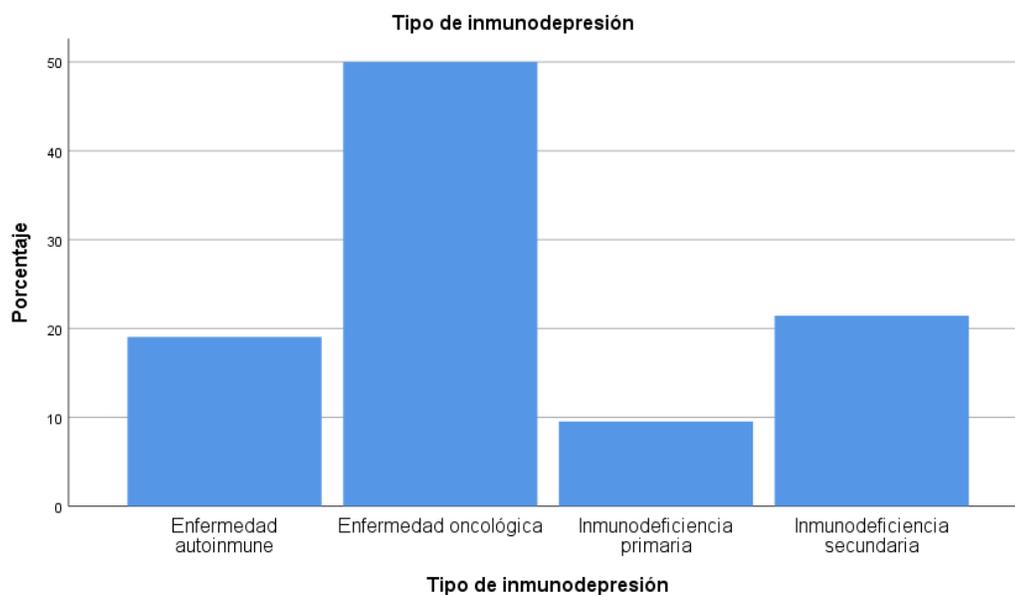


Figura 2: Tipo de contacto con la infección de varicela en paciente inmunodeprimidos con varicela

Como ya se había mencionado los pacientes debían de contar con algún tipo de inmunocompromiso, con fines de análisis se dividieron en 4 categorías: 1. Enfermedades oncológicas 2. Inmunodeficiencias primarias 3. Inmunodeficiencias secundarias 4. Enfermedades autoinmunes. La prevalencia fue de 50% (21), 9.5% (4), 21.4% (9), 19% (8) respectivamente (**fig. 3**), donde la enfermedad más prevalente fue la leucemia linfoblástica aguda (35.7%) seguida de dermatomiositis (7.1%) y VIH (4.8%) (**fig. 4**).



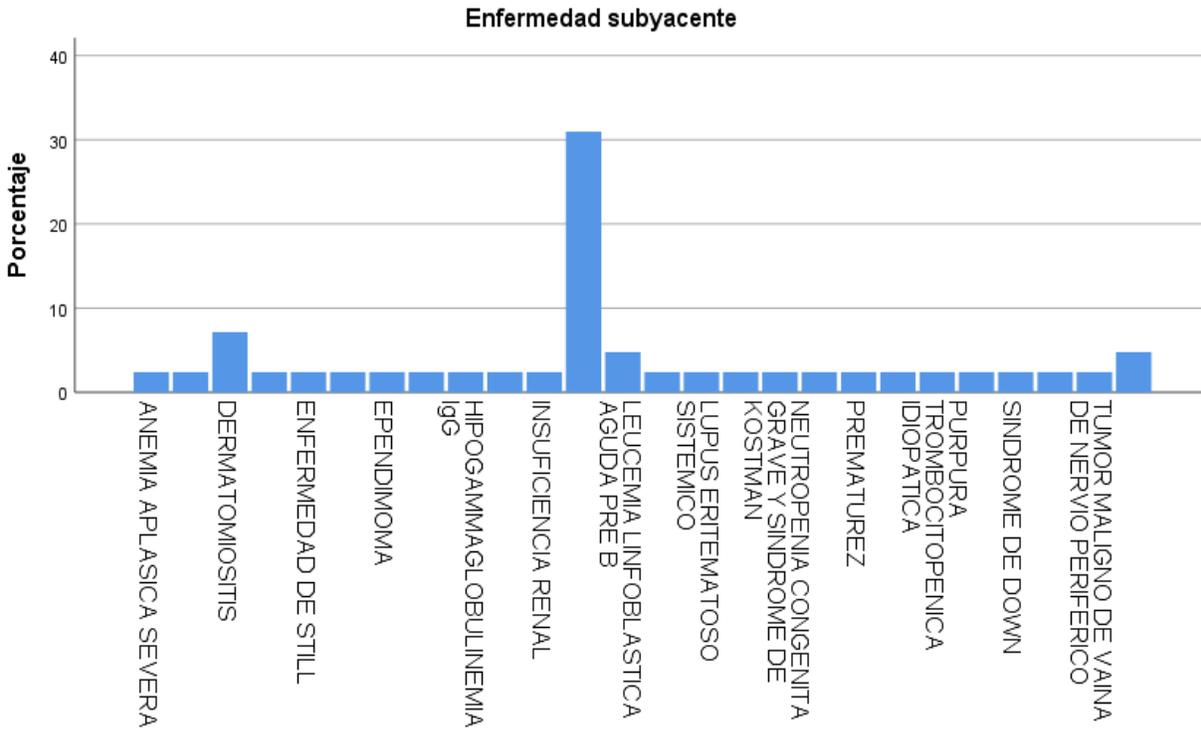


Figura 4: Enfermedad inmunosupresora de base en pacientes infectados por varicela

El objetivo primario fue determinar la frecuencia de las complicaciones presentadas en pacientes inmunodeprimidos y con diagnóstico de infección por varicela, de la muestra el 73.8% (31) no presentaron complicaciones y el resto 26.2% (11) si presentaron algún tipo de complicación (fig 6).

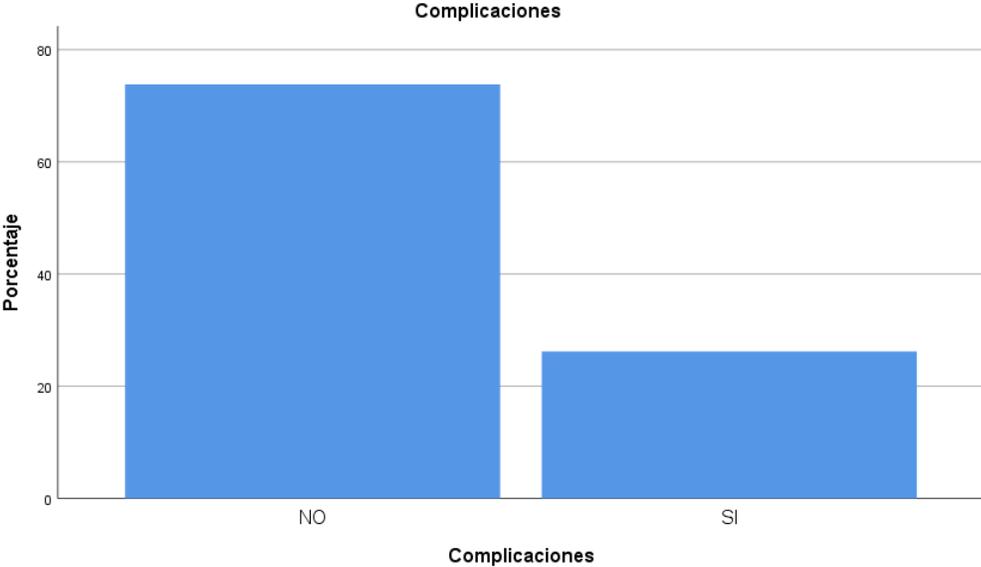


Figura 5: Porcentaje de complicaciones en pacientes inmunodeprimidos con varicela

De los 11 pacientes que presentaron algún tipo de complicación, la más frecuente fue la impetiginización con un 45.5% (5/11), en segundo lugar varicela hemorrágica con 18.2% (2/11) y en tercer lugar la neumonía por varicela, neumonitis por varicela, choque tóxico y hepatitis con 1 caso cada una de ellas (**fig 6**).

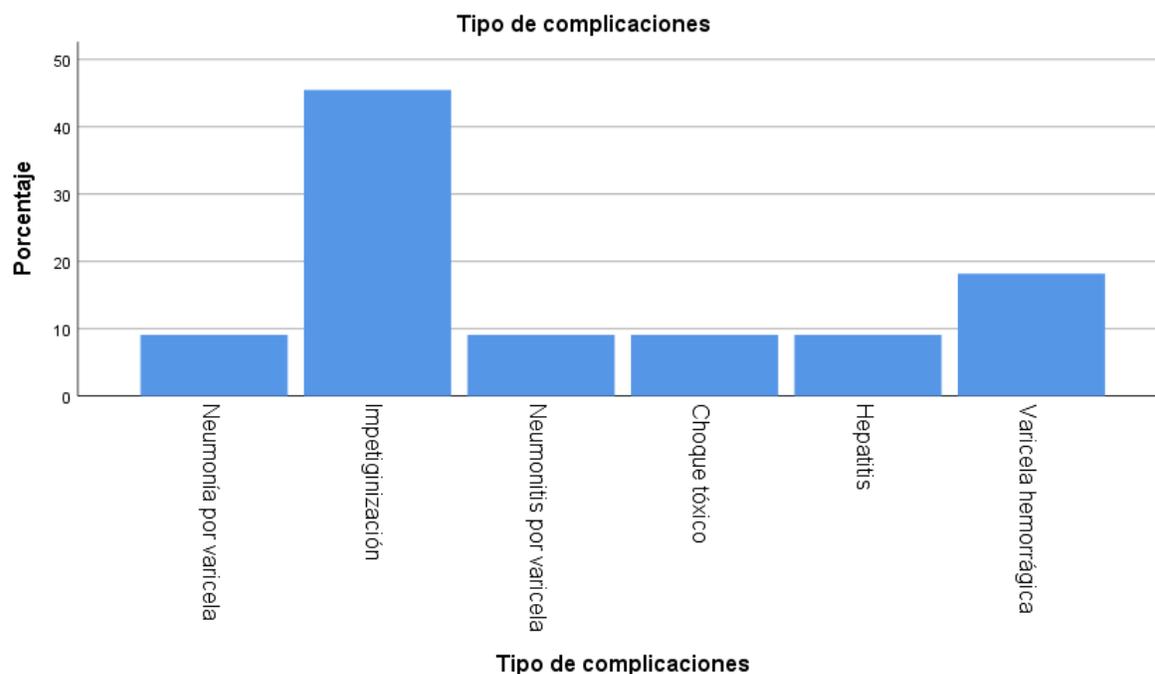


Figura 6: Tipo de complicaciones en pacientes inmunodeprimidos con varicela

Según las características clínicas del paciente al momento de ingresar al hospital se determinó el periodo de incubación el cual tuvo una media de 17.2 días con un periodo mínimo de 1 día y máximo de 30 días. El periodo comprendido del inicio de los síntomas a la hospitalización fue en promedio 4 días. De acuerdo a la distribución de las lesiones el 66.7% de los pacientes presentó una variedad diseminada (lesiones en cabeza/cuello, tórax, abdomen, extremidades superiores e inferiores) donde las regiones más frecuentemente afectadas fue cabeza/cuello con 97.6% al igual que tórax. Durante su estancia hospitalaria el 100% fue tratado con Aciclovir intravenoso, con una media de duración de 7.12 días. La mortalidad fue del 0% con un 100% de egresos por mejoría.

DISCUSIÓN

La infección por varicela continúa siendo una enfermedad con alta prevalencia en la población pediátrica en México, los pacientes inmunodeprimidos se han descrito como un grupo de alto riesgo ya que su alteración en la inmunidad los predispone a mayor morbilidad y complicaciones²⁰.

En el presente estudio se incluyeron 42 pacientes inmunodeprimidos con infección de varicela, los cuales fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2010 a 2017, se logró demostrar la frecuencia ligeramente mayor en el sexo masculino (57.1%) que en el femenino (42.9%), una media de edad de 7.8 años y grupo etáreo más afectado entre los 4 y 9 años de edad lo que coincide con lo reportado por Vázquez Rivera en México y por Escaño Gallardo en Filipinas²¹ donde describen que la infección fue más frecuente entre los menores de 9 y 5 años respectivamente. El 90% de nuestros pacientes tienen procedencia urbana, esto se podría atribuir al hecho que el hospital es un centro de referencia de pacientes complejos para las otras ciudades del país.

En el estudio se clasificaron a los pacientes según los diferentes tipos de inmunosupresión que presentaban, siendo la más frecuente padecimientos oncológicos, en segundo lugar inmunodeficiencias primarias, seguidas de las secundarias y en último lugar se encontraron las enfermedades autoinmunes, de todas las enfermedades subyacentes analizadas la leucemia linfoblástica aguda fue la más prevalente.

Se ha descrito ampliamente que la inmunidad celular juega el papel más importante en el control o diseminación de la infección por varicela, por lo que enfermedades o tratamientos inmunosupresores que alteran la inmunidad celular como leucemias y tumores sólidos presentan un mayor riesgo a cuadros clínicos más severos o con complicaciones.^{12,22}

Por esta razón se esperaba encontrar un número mayor de complicaciones en los pacientes inmunocomprometidos estudiados, sin embargo no fue así, ya que el 75% de los pacientes no presentaron complicaciones, lo que se podría atribuir al tratamiento temprano, agresivo junto con una vigilancia estrecha dado a este grupo de pacientes considerados de alto riesgo, lo que evita que complicaciones, esto coincide nuevamente con los resultados publicados por Escaño-Gallaro y col²¹.

De los pacientes complicados, en nuestro estudio encontramos que la complicación más frecuente fue la impetiginización, lo que coincide con lo descrito por CML Ho y cols. Sin embargo otros estudios reportan complicaciones respiratorias y neurológicas también como las más frecuentes^{7,8}. Por otro lado hasta un tercio de los pacientes inmunocomprometidos pueden llegar a desarrollar complicaciones viscerales que involucran pulmones, hígado y sistema nervioso central^{15,21}, en nuestro estudio se presentaron dos pacientes con neumonitis y neumonía por varicela. En el estudio realizado por Peterson se reporta como complicación más frecuente en inmunodeprimidos la neumonía²³. No hubo ningún caso de complicaciones neurológicas.

La infección por varicela es altamente contagiosa, se ha reportado infección en el 90% de las personas susceptibles que tuvieron contacto con algún caso índice²⁴, sin embargo en nuestro estudio la mayoría de los pacientes no tuvo exposición documentada, de manera similar a lo reportado por Buda y cols. en niños con LAL y varicela, donde hasta la mitad de los pacientes no reportaron algún tipo de contacto²⁵. Respecto a los pacientes con contacto documentado, el hogar fue el principal (la mitad de los contactos documentados) similar a lo reportado por Buda y cols²⁵. esto nos permite inferir que la infección es adquirida frecuentemente en la comunidad. En cuanto al contagio intrahospitalario, en nuestro estudio se reportó solo en 3 pacientes (18.2%).

Se ha descrito que la infección por varicela en el paciente inmunodeprimido presenta diferentes características a diferencia de las encontradas en el niño previamente sano. En

el caso de los pacientes inmunodeprimidos la fiebre puede prolongarse, alcanzando hasta dos semanas²⁶, menor tiempo de incubación, diseminación del exantema con mayor rapidez, lesiones distribuidas de manera más extensas y diseminada, la resolución del cuadro suele llevar más tiempo y la fiebre es más alta¹². Con respecto a estos datos en nuestro estudio observamos que el tiempo de incubación se ha comportado igual que en el paciente previamente sano con un media de 17 días, el 100% de los pacientes presentaron fiebre, y no fue tan prologada como se esperaba, presentando una media de 3.3 días, las lesiones fueron diseminadas casi en tres cuartos de los pacientes, un promedio de hospitalización al cuarto posterior al inicio de los síntomas, el 100% de los pacientes recibió tratamiento intrahospitalario, con un promedio de estancia de 7 días para recibir aciclovir intravenoso.

También se ha descrito recurrencia de la infección por varicela como un evento poco frecuente, sin embargo con mayor incidencia en inmuodeprimidos²², en nuestro estudio no se reportó ninguna re-infección.

En nuestro estudio no hubo ningún caso de desenlace fatal con muerte, el 100% de los pacientes se egresaron por mejoría, lo que se atribuye a un tratamiento oportuno, tratamiento intravenoso y vigilancia estricta, ya que se ha demostrado que el tratamiento con aciclovir disminuye la duración, el contagio y la progresión a formas diseminadas de la enfermedad^{21,27}.

Es importante mencionar que el 100% de nuestros pacientes no contaban con vacuna contra varicela, ya que no está incluida en la cartilla de vacunación nacional y por lo tanto no se aplica de manera regular y gratuita a la población.

Este estudio intenta describir el comportamiento que tiene la infección de varicela en paciente inmunocomprometidos y lo hace con la serie más grande de pacientes disponible en México y otros lugares del mundo.

Al ser un centro de referencia nacional este hospital concentra a niños inmunocomprometidos que provienen de toda la república mexicana por lo que la población estudiada es representativa.

Este estudio puede servir para base de nuevos protocolos y esclarecer otras interrogantes de importancia para la salud pública como el beneficio de incluirla en la cartilla nacional de vacunación en México.

CONCLUSIONES

La incidencia de complicaciones encontrada en este estudio en pacientes con infección por varicela con inmunocompromiso fue de 26%, siendo la leucemia linfoblástica aguda la enfermedad subyacente más frecuentemente encontrada (35.7%).

La complicación que más se encontró fue la impetiginización de las lesiones y en un porcentaje menor complicaciones viscerales, esto probablemente relacionado al tratamiento con aciclovir administrado de manera intrahospitalaria y pronta en el 100% de los pacientes.

El estudio sienta las bases para el desarrollo de medidas eficaces de prevención que disminuyan el índice de contagio en población sana y de manera secundaria a los pacientes inmunocomprometidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arvin, A., Campadelli-Fiume, G., Mocarski, E., Moore, P., Roizman, B., Whitley, R. et al. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. 1a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007, pp. 1–13
2. Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130:922.
3. Lili Wang, Lucy Zhu and Hua Zhu. Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. *Therapies Adv Vaccines* 2016, 4(1-2): 20–31.
4. Marin M, Marti M. Global varicella vaccine effectiveness: A meta-analysis. *Pediatrics, CDC. Atlanta, Georgia.* 2016; 137(3).
5. Centers for disease Control and Prevention. Evolution of varicela surveillace-selected states 2000-2010. *E.U. Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61 (32): 609.

6. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008; 26(3):675-97.
7. Popescu CP, Ceausu E, Florescu SA, et al. Complications of varicela in unvaccinated children from Romania. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35(2): 211-212.
8. Losurdo G, Bertoluzzo L, Canale F, et al. Varicella and its complications as cause of hospitalization. *Le infezioni in medicina* 2005; 4: 229-234.
9. Starus, SE, OstroveJM, NIH Conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment and prevention. *E.U. Ann Intern Med.* 1988, 108(2):221.
10. Gershon A, Gershon M. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. *Clinical Microbiology Reviews* 2013; 26(4): 728–743.
11. Hunt PN, García-Pérez C. Revisión bibliográfica: Varicela. *Revista Pediatría electrónica* 2013;10(3): 4-12.
12. González Saldaña N, Torales Torales A, Gómez Barreto. *Infectología Pediátrica*. 8ª ed. México, Mc Graw Hill, 2011, pp 395-420.
13. Oranje A, Folkers E. The Tzanck. Smear: Old, but still of inestimable Value. *Pediatric Dermatology* 2008.
14. Elena Bozzola, cols. Varicella complications and universal immunization. *Jornal de Pediatría* 2016; 92(4):328-330.
15. Whitley RJ. Varicella-Zoster Virus: In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Co, 2005: 1780-1785.
16. Arvin, A., Fields, D., Knipe, D. and Howley, P. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(3): 197-210.
17. Abarca K. Varicela: Indicaciones actuales de tratamiento y prevención. *Rev Chil Infect* 2004; 21(1): 20-23.
18. Marin M, Guris D, Chávez SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Recomm Rep.* 2007; 56 (RR-4):1.
19. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. *Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook*, 13th ed. CDC, Washington, DC 2015.
20. Carcao MD, Lau RC, Gupta A, et al. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998;17(7): 626-31.
21. Escaño-Gallardo ET, Bravo LC. Varicella in immunocompromised children at the Phillipine General Hospital: A six-year review. *PIDSP Journal* 2011. 12(1): 2-39.

22. Feigin R and Cherry J, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1962-1971.
23. Peterson CL, Mascola L, Chao SM et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *The Journal of Pediatrics*, 1996; 129(4): 529-536.
24. Atkinson W, Hamborsky J and Wolfe C, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 8th ed.
25. Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. The frequency and consequences of varicella exposure and varicella infection in children receiving maintenance therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology-Oncology* 1996; 18(2): 106-112.
26. Pickering L, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 672-686, 729.
27. Balfour HH Jr, McMonigal KA, Bean B. Acyclovir therapy of varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients. *Journal of Antimicrob Chemother*, 1983; 12 (B): 169-79.